

준 만삭 이상아에서 폐표면 활성제 보충요법의 성적

계명대학교 의과대학 소아과학교실

손수민 · 이보영 · 김천수 · 이상락 · 권태찬

The outcome of surfactant replacement therapy in above nearterm neonates with severe pulmonary disease

Su-Min Shon, M.D., Bo-Young Lee, M.D., Chun-Soo Kim, M.D.
Sang-Lak Lee, M.D. and Tae-Chan Kwon, M.D.

Departments of Pediatrics, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Purpose : We performed this study to investigate the outcome of surfactant replacement therapy (SRT) in above nearterm neonates who were required mechanical ventilatory care due to meconium aspiration pneumonia (MAP), respiratory distress syndrome (RDS) or other severe pneumonia (PN).

Methods : 48 patients, gestational period ≥ 36 weeks, who were admitted in NICU of Dongsan Medical Center, Keimyung University between July 1999 and June 2004 were enrolled. They were divided into three groups, MAP group (15 cases), RDS group (27 cases) and PN group (6 cases). All patients were received SRT and evaluated several clinical data (gestational age, oxygen index, duration of ventilator care) and outcome (complications and mortality rate) between pre-SRT and post-SRT. The mean dose of surfactant (modified bovine surfactant, Newfacten, Yuhan Co., Seoul, Korea) was 120 mg/kg.

Results : Among each groups, mean pre-SRT OI was higher in MAP group (21 ± 3.2) than other groups, mean duration (days) of ventilatory care and oxygen therapy were similar distributions. Compared with pre-SRT values, significant improvements ($P < 0.05$) in mean values for FiO_2 and oxygenation index were documented at 12 hours after SRT. Early complications (persistent pulmonary hypertension of newborn, pneumothorax) and survival rate were lower in MAP group. Within RDS group, earlier SRT (given before 12 hours of life) revealed significantly lower early complication rate than later SRT (given after 12 hours of life) (13.3% vs 58.3%, $P < 0.05$).

Conclusion : Our study suggested that SRT seems to be an effective therapy in above nearterm neonates with severe pulmonary disease, and earlier SRT tends to reduce complications in RDS group than later therapy. (Korean J Pediatr 2007;50:1200-1205)

Key Words : Nearterm neonate, Surfactant replacement therapy

서 론

Avery와 Mead¹⁾의 폐 세척액의 연구에서 신생아 호흡곤란증후군(respiratory distress syndrome, RDS)이 폐포 표면장력을 낮추어주는 surfactant의 주된 성분인 인지질(phospholipid)의 부족에 의한다고 발표된 이래 폐표면 활성제를 이용한 보충요법(surfactant replacement therapy, 이하 SRT)에 대한 연구가 활

발히 지속되었다. 1980년에 이르러서는 Fujiwara 등²⁾에 의해 실제 임상에서 적용되기 시작하여 주로 폐 미성숙으로 인한 호흡곤란 증후군의 증상이 있는 미숙아의 치료에 사용되어왔다. 국내에서도 1990년에 보고³⁾된 후 현재는 신생아 중환자실에서 미숙아 RDS에 기본적인 치료제로 사용되고 있으며 최근에는 준만삭아나 만삭아의 중증 폐질환에서도 효과가 있는것으로 보고^{4,5)}되고 있다.

저자들은 이제까지 폐표면 활성제 투여가 흔하지 않는 재태 주령 36주 이상의 준 만삭아, 만삭아 및 과숙아를 대상으로 하여 이 들에서 다양한 폐질환을 주소로 인공 환기 요법이 필요하였던 경우 그 원인을 2차적인 폐 surfactant의 기능부전이나 불활성화로 인한 것으로 생각하고 이를 치료하기 위한 폐표면 활성제 보충요법을 시행하여 그 성적을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

접수: 2007년 10월 10일, 승인: 2007년 11월 14일

본 논문의 요지는 2006년 제 56차 대한소아과학회 추계학술대회에서 구 연 연제로 발표 되었음

책임저자: 이보영, 계명대학교 의과대학 소아과학교실

Correspondence: Bo-Young Lee, M.D.

Tel: 053)250-7526 Fax: 053)250-7783

E-mail: e-bbnii@hanmail.net

대상 및 방법

1. 대상

1999년 7월부터 2004년 6월까지 계명대학교 동산의료원 신생아 집중치료실에 입원한 후 폐질환을 주소로 인공 환기요법을 받았던 재태 주령 36주 이상의 환아 중에서 폐표면 활성제 보충요법을 시행 받았던 경우의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 이 중 청색증형 심장병이나 심각한 선천성 기형이 있는 경우와 보호자가 폐표면 활성제 보충요법을 거부한 경우를 제외한 48명을 대상으로 하였으며 산과력과 출생 당시의 상태를 분석하여 원인 질환에 따라 태변 흡입성 폐렴군(meconium aspiration pneumonia group, MAP 군)과 신생아 호흡곤란 증후군(respiratory distress syndrome, RDS군) 그리고 심한 폐렴군(pneumonia group, PN 군)으로 나누어 각 질환군에서 폐표면 활성제 사용성적을 조사해 보았다.

2. 방법

태변 흡입성 폐렴군은 태변 착색이 있는 환아에서 심박수의 감소, 호흡곤란 증상, 혹은 근 긴장 저하의 임상 증상이 있을 때 경기관 흡입술을 시행하여 태변이 나온 경우로 정의 하였고 이 중 심각한 호흡부전으로 흡입 산소 농도(fraction of inspired oxygen, FiO₂)가 0.6 이상이 요구되고 높은 평균 기도압(mean airway pressure, MAP)가 요구되었던 경우에만 폐표면 활성제를 사용하였다. 신생아 호흡곤란 증후군(RDS군)은 주수에 관계없이 인공 환기기 치료를 필요로 하는 호흡곤란 증상과 함께 RDS에 합당한 방사선 소견과 검사실 소견 그리고 낮은 SMR(stable micro-bubble rating)에 근거하여 진단하였다. 심한 폐렴군(PN군)은 심한 호흡곤란 증상과 함께 방사선 검사에서 폐렴소견을 보이고 배양 검사에서 양성 소견을 보이면서 염증 반응이 있었던 경우로 정의 하였다. 폐표면 활성제의 투여 방법은 폐표면 활성제인 Newfactan®(유한양행, Seoul, Korea)을 평균 120 mg/kg 용량으로 생리식염수 2-4 mL에 용해하여 경기관을 통하여 빠르게 주입하였다. 모든 경우의 SRT는 보호자의 동의하에 사용하였으며 RDS 군에서는 보험기준에 따라 투여 6시간 후에도 임상적 호전이 미약할 때는 한차례 더 반복 투여하였고 RDS가 아닌 경우에는 경제적인 비용을 고려하여 1회 투여를 원칙으로 하였다.

본 연구에서 재태 주령에 따른 분류는 재태 주령 36주 0일에서 재태 주령 36주 6일 까지를 준만삭아로 재태 기간주령 37주 0일에서 41주 6일까지를 만삭아로 하였으며 재태 주령 42주 0일 이상을 과숙아로 정의하였다. 각 군에서 출산방법 및 장소에 대한 정보를 수집 비교하였으며 표면활성제 투여 전 후의 반응을 비교하기 위하여 SRT 전 후의 흡입 산소 농도 및 산소화 지수와 폐표면 활성제 투여 시점으로부터의 총 인공 환기기 사용 및 산소 투여 기간을 조사하였다. 각 군에서의 예후를 알아보기 위해 치료

과정에서 발생한 여러 합병증 및 생존율을 함께 분석하였다.

3. 통계

통계학적인 분석은 세 군의 여러 인자를 비교하기 위해 SPSS 12.0 version으로 2 test, Fisher's exact test와 student's t test 를 시행하였으며 유의 수준은 P<0.05일 때로 정의하였다.

결 과

1. 세 군의 임상적 특징

대상 환아 전체의 평균 재태 주령은 38주 2일(MAP 군: 40주 2일, RDS 군: 37주 1일, PN 군: 38주 0일) 이었으며, 평균 출생체중은 3,138 g(MAP 군: 3,430 g, RDS 군: 3,000 g, PN 군: 3,280 g) 이었다.

총 48례의 환아 중 태변 흡입성 폐렴군(MAP 군)이 15례, 신생아 호흡곤란 증후군(RDS 군)이 27례, 심한 폐렴군(PN 군)이 6례였다. 재태 주령은 MAP 군에서는 과숙아 2례를 제외하고 모두 만삭아 이었으며, RDS 군은 준 만삭아가 11례였고 만삭아가 16례였으며 PN 군은 준 만삭아 1례를 제외하고는 모두 만삭아였다. 출산 장소는 각 군 모두에서 외부 출생아가 많았으며(MAP 군: 93.3%, RDS 군: 66.7%, PN 군: 83.3%). 분만 방법에서는 제왕절개 분만이 MAP 군이 46.7%, RDS 군에서 88.9 %, PN 군이 33.3%로 각 각 나타났다(Table 1).

2. 표면 활성제 투여 전 후 임상 경과

폐표면 활성제 투여 전의 흡입 산소 농도는 MAP 군이 0.76±0.11, RDS 군에서 0.61±0.15, PN 군에서 0.63±0.19였고 산소화 지수는 MAP 군이 21.8±3.2, RDS 군에서 18.3±4.5, PN 군에서 18.6±6.0로 나타났다. 흡입 산소 농도 0.7 이상이 요구되었던 심각한 저산소증은 MAP 군에서 53.3%, RDS 군에서 18.5 %, PN 군에서 33.3%로 MAP 군에서 비교적 높게 나타났다. 폐표면 활성제 투여 후 12시간째의 흡입 산소 농도는 MAP 군이 0.4±0.24,

Table 1. Clinical Characteristics of the Three Groups

	MAP group (n=15)	RDS group (n=27)	PN group (n=6)
Gestational age(wk)	40.3±1.4	37.3±1.0	38.0±1.3
nearterm		11	1
term	13	16	5
postterm	2		
Birth weight (g)	3,430±434	3,005±375	3,276±480
Outborn, n (%)	14 (93.3)	18 (66.7)	5 (83.3)
Cesarean section, n (%)	7 (46.7)	24 (88.9)	2 (33.3)

Values are mean±SD. Abbreviations : MAP, meconium aspiration pneumonia; RDS, respiratory distress syndrome; PN, pneumonia; Nearterm, between 36week⁺⁰ and 36week⁺⁶; Term, between 37week⁺⁰ and 41week⁺⁶; Postterm, over 42week⁺

RDS 군에서 0.34 ± 0.07 , PN 군에서 0.33 ± 0.09 으로 호전 보였으며($P < 0.05$), 산소화 지수 역시 폐표면 활성제 투여 후 MAP 군이 8.61 ± 6.75 , RDS 군에서 4.98 ± 0.69 , PD 군에서 5.8 ± 1.19 로 투여 전 보다 통계적으로 유의하게 개선되었다($P < 0.05$)(Table 2). 총 인공 환기기 사용기간은 MAP 군이 4.9 ± 1.2 일, RDS 군이 5.5 ± 2.8 일, PN 군이 7.2 ± 4.8 일이었고 산소 투여기간은 MAP 군이 9.4 ± 1.7 일, RDS 군이 8.8 ± 3.5 일, PN 군이 10.3 ± 5.6 일 이었다.

3. 합병증 및 생존율

기흉, 신생아 폐 고혈압 지속증 등의 합병증 발생은 MAP 군에서 20%, RDS 군에서 33.3%, PD 군에서 50%로 나타났으며, 이 중 RDS 군에서 SRT를 처음 시행한 시간에 따른 합병증의 발생 정도는 생후 12시간 전에 시행한 경우의 발생률이 15례 중 2례(13.3%)로 12시간 이후에 시행한 경우의 12례 중 7례(58.3%) 보다 유의하게 낮았다($P < 0.05$). 생존율은 MAP 군이 86.7%, RDS 군과 PN 군이 모두 100%로 모든 군에서 양호한 예후를 보였으며 MAP군에서 사망한 2례 모두 동반된 신생아 지속성 폐 고혈압증으로 인해 사망하였다(Table 3).

고 찰

폐표면 활성제 보충요법(Surfactant Replacement Therapy, 이하 SRT)은 호흡 곤란증후군의 임상적 증상과 함께 흉부 방사선 소견에서 폐용적의 감소와 과립성 음영이 관찰되고 동맥혈 검사에서 저산소증과 저환기의 소견이 보일 때 치료적으로 사용되

었을 뿐 아니라⁶⁻⁸⁾, 호흡곤란 증후군의 위험성이 큰 미숙아에서는 출생하자마자 예방적으로도 사용되고 있다⁹⁻¹¹⁾. 이와 함께 최근에는 준 만삭아에서 surfactant의 기능적 손상으로 인해 높은 흡입 산소 농도와 평균 기도압을 요구하는 인공 환기 치료가 필요하였던 경우나¹²⁻¹⁴⁾ 체외순환 막성 산소화 요법(Extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)까지 필요했던 중증 호흡부전의 경우에서도 폐표면 활성제 보충요법이 효과적인 것으로 보고되고 있다¹⁵⁻¹⁷⁾.

준 만삭아에서 SRT의 적응증을 질환별로 살펴보면, 우선 미숙아의 경우와 마찬가지로 일차적으로 surfactant 부족에 의한 신생아 호흡곤란증후군을 들 수 있다. 특히 준 만삭아에서 surfactant에 반응하는 급성 호흡부전 증후군을 보이다가 적절한 산소화를 유지하기 위해 반복되는 surfactant의 재투여가 요구되는 경우나 얼마간 회복되나 완전한 호전을 보이지 않는 경우 반드시 선천성 폐표면 활성제 B 단백 결핍증(congenital surfactant protein B deficiency)을 고려해야 한다^{18, 19)}.

이차적인 surfactant 불활성화로 초래되는 호흡부전의 질환에는 첫째, 태변 흡입성 폐렴이 있다. 태변 흡입성 폐렴은 임상적으로 급성 폐렴의 형태로 오며 흉부 방사선 사진에서 과환기 소견이 특징적으로 나타난다. 태변은 태아의 장에서 유래된 담즙염과 다양한 세포 부산물, 콜레스테롤, 담도에서 분비된 것을 포함한 각종 효소 및 mucopolysaccharides 등이 뒤섞여 있는 것으로 태아와 신생아의 폐에 직접적인 독성 물질로 작용한다²⁰⁾. 이는 여러 동물 실험에서 잘 나타나 있는데 송아지 폐 실험으로 pulsating bubble surfactometer를 이용하여 surfactant에 대한 태변의 영향을 측정 한 보고에서는 저농도에서 고농도까지 태변을 인위적으로 흡인 시켰을 때 현저한 폐 표면장력의 증가가 관찰되었다²¹⁾. 준 만삭의 토끼(nearly mature newborn rabbits)에 유발한 태변 흡입성 폐렴 실험에서도 surfactant(Curosurf)의 투여가 효과적으로 폐유순도를 증가시키고 임상적인 개선을 가져오는 것이 증명되었다²²⁾. 그밖에도 동물 실험의 많은 예에서 태변 흡입성 폐렴에서 SRT의 효과는 이미 증명되어 있는데²³⁻²⁶⁾ 최근에는 토끼에 유발된 태변 흡입성 폐렴에서 폐표면 활성제 세척술(surfactant lavage)을 시행한 군에서 산소화 지수와 동맥-폐포 산소 장력(arterial/alveolar oxygen tension, a/A PO_2)이 개선되고 방사선학적으로나 조직학적으로 정상에 더 가까운 소견을 보인다고 하였다²⁷⁾.

태변 흡입성 폐렴에서 SRT의 효과는 동물 실험 뿐 아니라 준

Table 2. Comparison between pre-SRT and Post-SRT Values at Each Groups

	pre-SRT values	post-SRT values	P
MAP FiO ₂	0.76 ± 0.11	0.4 ± 0.24	<0.01
OI	21.8 ± 3.2	8.61 ± 6.75	<0.01
RDS FiO ₂	0.61 ± 0.15	0.34 ± 0.07	<0.01
OI	18.3 ± 4.5	4.98 ± 0.69	<0.01
PN FiO ₂	0.63 ± 0.19	0.33 ± 0.09	<0.05
OI	18.6 ± 6.0	5.8 ± 1.19	<0.05

Abbreviations : SRT, surfactant replacement therapy; FiO₂, fraction of inspired oxygen; OI, oxygenation index=FiO₂ X MAP/PaO₂

Table 3. Complications and Outcome at Three groups

	MAP group (n=15)	RDS group (n=27)	PD group (n=6)	P
Pneumothorax or PPHN, n (%)	3 (20)	9 (33.3)	3 (50)	
Time of SRT <12 hours of life (%)		2*/15† (13.3†)		<0.05
≥12 hours of life (%)		7*/12† (58.3†)		
Survival rate (%)	86.7	100	100	

Abbreviation : PPHN, persistent pulmonary hypertension of newborn. *complicated case number in RDS group. †total count in RDS group. ‡complicated percent in RDS group

만삭아에서도 다양하게 보고되고 있는데 태변 흡입성 증후군으로 100% 산소치료와 최소 13 cm H₂O 이상의 평균 기도압이 필요했던 14명의 만삭아 연구에서 SRT를 시행하였을 때 산소화와 산소화 지수에서 현저한 개선을 보이는 것으로 나타났다²⁸⁾. 또 다른 연구에서는 중증 태변 흡입성 증후군을 보인 만삭아 20명과 중증 신생아 호흡곤란 증후군을 보인 29명의 만삭아에서 surfactant를 투여하였을 때 전자의 경우에는 20명 중 14명이 surfactant (bLES Biochemicals Inc., London, Ontario) 투여 후 6시간 내에 25% 이상 산소화 지수 감소를 보일 정도로 현저한 호흡 부전에 대한 개선을 보였으며 후자의 경우 29명 중 23명에서 팔목할 만한 임상적인 개선을 보였다¹³⁾.

Halliday 등²⁹⁾은 태변 흡입성 폐렴군(MAP)에서 SRT를 초기 용량 50-200 mg/kg로 평균 출생 후 14시간 내에 투여하였던 54례를 후향적으로 분석하여 통계적으로 유의하게 산소화 지수가 개선되는 것을 보고 하였으며 이중 1/3에서 surfactant의 재투여가 필요하였다고 하였다. El Shahed 등⁵⁾은 준 만삭아와 만삭아에 동반된 태변 흡입 증후군 환자의 다중 분석 연구(meta-analysis)에서 폐표면 활성제 보충요법이 폐질환의 중증도와 진행성 호흡 부전의 빈도를 감소시킨다고 하였으며, 저자들이 보고한 이전의 연구에 의하면 태변 흡입성 폐렴에서 폐표면 활성제 보충요법을 시행한 군과 하지 않은 군을 비교하여 SRT를 시행한 군에서 현저하게 산소화 지수가 개선되고 총 인공 환기기 사용일수가 유의하게 감소하는 것을 증명하였으며(9.8±3.6: 치료군 vs. 13.4±3.5: 대조군) SRT를 시행한 군에서 PPHN(persistent pulmonary hypertension of newborn)과 기흉 등의 합병증 발생이 줄고(20%: 치료군 vs. 53.8%: 대조군) 생존율에서도 좋은 결과(13.8%: 치료군 vs. 23.1%: 대조군)를 보였다. 그러나 당시 연구는 대상 모집단의 수가 28명으로 작아 통계학적인 유의성을 확보하는 데는 한계가 있었다³⁰⁾.

본 연구에서도 태변 흡입성 폐렴군에서 surfactant를 투여하여 15례 중 13례(83.3%)에서 임상적인 호전을 보여 상기 연구들과 유사하게 나타났으며 surfactant의 재투여는 6시간 후에도 임상적으로 호전을 보이지 않았던 경우가 있어 재투여하려 하였으나 치료비용의 문제로 보호자가 거부하여 시행하지 못하였으며 이들은 동반된 신생아 지속성 폐고혈압증으로 사망하였다.

준 만삭아에서 심각한 호흡부전을 일으킬 수 있는 두 번째 원인으로서는 B형 연구군 감염에 의한 폐렴(Group B streptococcal pneumonia, GBS 폐렴)을 포함하는 다양한 원인에 의한 선천성 폐렴을 들 수 있다. GBS 폐렴으로 surfactant 불활성화가 일어났을 때 폐표면 활성제 보충요법에 대한 동물 실험 보고에서 surfactant를 투여한 군에서 그렇지 않은 군과 비교하여 폐기능 개선 소견과 함께 현저한 세균 성장 억제가 나타났으며 특히 surfactant와 함께 GBS 특이 면역글로블린을 함께 투여하는 경우 더 효과적으로 세균 성장이 억제 된다고 하였다^{31, 32)}.

GBS 폐렴과 관련된 유럽 다기관 연구에서 급성 호흡곤란 징후와 함께 임상적으로 급성 염증반응이 있으면서 GBS 감염이 배양

검사에서 확진된 118명의 의무기록을 후향적으로 분석하여 GBS 폐렴에서의 SRT 효과를 보고하였는데 SRT를 시행하고 1시간 후에 흡입 산소 농도가 0.84에서 0.5까지 감소하였다고 하였으나 다른 경우에서의 surfactant 투여 후 반응보다는 느리다고 하였으며 재투여가 필요했던 경우도 많았다고 하였다³³⁾. 그 외에도 신생아에서 세균성 폐혈증³⁴⁾이나 클라미디아 폐렴으로 인한 급성 호흡곤란 증후군(ARDS of chlamydial pneumonia)³⁵⁾에서 surfactant를 사용한 보고가 있었으며 이들의 경우에서도 임상적인 개선을 보였다고 하였으며 Ramanathan⁴⁾은 급성 호흡곤란이 있는 준만삭아과 만삭아에서 SRT가 호흡부전을 70%정도 개선한다고 하였다.

본 연구에서도 심한 폐렴과 함께 검사실적 소견에서 염증반응이 있었으며 배양 검사에서 양성을 보인 6례 모두에서 SRT를 시행하여 임상적인 개선을 보였고 모든 예에서 생존하였다.

신생아 호흡 부전을 일으키는 또 다른 질환인 선천성 횡경막 탈장이 있는 환자의 양수분석을 하면 L/S(lecithin/sphingomyelin) 비와 phosphatidylglycerol이 감소되어 있다고 알려져 있다³⁶⁾. 이에 근거하여 실제로 선천성 횡경막 탈장에서 SRT가 시도되어 효과적이라는 보고도 있다^{14, 37)}. 그러나 이전 연구에서 선천성 횡경막 탈장으로 ECMO 치료가 필요하였던 17례 중 연구군 9례에는 surfactant(Beractant)를 투여하고 대조군 8례에는 동량의 공기를 주입한 후 폐순응도, 발관(extubation)까지의 기간, 산소치료 기간 및 총 재원일수를 비교하였는데 두 군간 유의한 차이를 보이지 않았다고 하였다³⁸⁾. 일부 보고에서는 선천성 횡경막 탈장을 가진 환아에서 조기에 surfactant를 사용하고 조심스러운 인공 환기기 치료(more gentler and less aggressive use of ventilation)를 병행하였을 때 ECMO 치료의 필요성이 감소하고 임상 경과의 개선을 기대할 수 있다고 하였다^{39, 40)}.

본 연구에서 SRT로 인한 합병증 발생은 원인 질환에 따라서는 큰 차이를 보이지 않았으나 준 만삭아의 RDS의 경우에도 미숙아에서처럼 surfactant의 투여 시점과 더 관계가 있는 것으로 나타나 SRT가 필요한 정도의 중증 호흡 부전이 있는 준 만삭아나 만삭아에서도 역시 surfactant를 빨리 투여하는 것이 더 나은 임상적인 개선을 가져올 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구는 대조군이 없는 연구로 준 만삭아에서 SRT의 효과를 입증하기에는 한계가 있다. 이는 저자들의 연구가 중증 호흡부전 환자만을 대상으로 하였고 특히 RDS인 경우에는 윤리적인 이유로 보호자가 끝까지 거부하는 경우를 제외하고는 대부분에서 1회 이상 SRT를 시행하였으므로 대조군의 수가 너무 적어 비교할 수 없었기 때문이다.

앞의 여러 보고들에서처럼 이제 surfactant 투여는 신생아 호흡곤란 증후군을 가진 미숙아 치료를 넘어서 다양한 형태의 호흡곤란에서 적용되고 있다. RDS가 아닌 질환으로 호흡 곤란을 가진 만삭아에서 surfactant 투여가 아직은 보험이나 비용의 문제로 보편화 되지 못하고 있는 실정이지만 SRT후 기대되는 임상 경과를 생각할 때 앞으로 다양하게 적용되어야 할 것으로 생각된다.

요 약

목적 : SRT는 주로 RDS이 있는 미숙아에서 시행되어 왔다. 저자들은 폐질환을 주소로 인공 환기 요법이 필요했던 제태 주령 36주 이상의 신생아에서 폐표면 활성제를 이용한 보충요법의 투여 성적을 알아보려고 본 연구를 시행하였다.

방법 : 1999년 7월부터 2004년 6월까지 계명대학교 동산의료원 신생아 집중치료실에 입원한 후 폐질환을 주소로 인공 환기 요법을 받았던 제태 주령 36주 이상의 환아 중 SRT를 시행 받았던 48명의 환아를 대상으로 원인 질환에 따라 MAP군과 RDS군 그리고 PN군으로 나누어서 후향적으로 의무기록을 분석하였다. 모든 대상 환아들에서 SRT를 시행하였으며 폐표면 활성제(Newfacten: 유한양행, Seoul, Korea)는 120 mg을 생리식염수 2-4 mL에 용해하여 평균 120 mg/kg 용량으로 투여하였는데, RDS 군에서는 투여 6시간 후에도 임상적 호전이 미약할 때는 1회 더 투여하였다. 각 군에서 폐표면 활성제 사용 전 후의 임상지표(흡입 산소농도 및 산소화 지수)와 폐표면 활성제 투여 시점으로부터의 총 인공 환기기 사용 및 산소 투여 기간을 알아보았으며 성적(합병증 및 생존율)을 분석하였다.

결과 : 총 48례의 환아 중 MAP 군: 15명, RDS 군: 27명, PN 군: 6명 이었다. 폐표면 활성제 투여 전의 산소화 지수는 MAP 군이 21.8±3.2, RDS 군에서 18.3±4.5, PD 군에서 18.6±6.0였고, SRT 후 12시간째의 산소화 지수는 MAP 군이 8.61±6.75, RDS 군에서 4.98±0.69, PD 군에서 5.8±1.19로 통계적으로 유의하게 개선되었다($P<0.05$). 총 인공 환기기 사용기간은 MAP 군이 4.9±1.2일, RDS 군이 5.5±2.8일, PN 군이 7.2±4.8일 이었고 산소 투여기간은 MAP 군이 9.4±1.7일, RDS 군이 8.8±3.5일, PN 군이 10.3±5.6일 이었다. 기흉, 신생아 폐 고혈압 지속증 등의 합병증 발생은 MAP 군에서 20%, RDS 군에서 25.9%, PD 군에서 50%로 나타났으며, 이중 RDS 군에서 SRT를 처음 시행한 시간에 따른 합병증의 발생 정도는 생후 12시간 전에 시행한 경우의 발생률이 15례 중 2례(13.3%)로 12시간 이후에 시행한 경우의 12례 중 7례(58.3%) 보다 유의하게 낮았다($P<0.05$). 생존율은 MAP 군이 86.7%, RDS군과 PN 군이 모두 100%로 모든 군에서 양호한 예후를 보였다.

결론 : 중증 폐 질환을 주소로 인공 환기 요법이 필요한 임신 기간 36주 이상의 준 만삭 이상아에서의 폐표면 활성제 보충요법은 좋은 임상경과를 가지며 특히 RDS인 경우 생후 12시간 내 투여가 합병증을 줄여서 치료성적의 향상에 도움이 될 것으로 사료된다.

References

1) Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child* 1959;

97:517-23.
 2) Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet* 1980;1:55-9.
 3) Namgung R, Lee C, Park KI. Exogenous Surfactant Replacement Therapy of Hyaline Membrane Disease : A controlled clinical trial. *J Korean Pediatr Soc* 1990;33:22-34.
 4) Ramanathan R. Surfactant therapy in preterm infants with respiratory distress syndrome and in near-term or term newborns with acute RDS. *J Perinatol* 2006;26(suppl 1): S51-6.
 5) El Shahed A, Dargaville P, Ohlsson A, Soll R. Surfactant for meconium aspiration syndromes in full term/near term infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18:CD002054.
 6) Collaborative European Multicenter Study Group: Surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome : an international randomized clinical trial. *Pediatrics* 1988;82:683-91.
 7) Gitlin JD, Soll RF, Parad RB, Horbar JD, Feldman HA, Lucey JF, et al. Randomized controlled trial of exogenous surfactant for the treatment of hyaline membrane disease. *Pediatrics* 1987;79:31-7.
 8) Lang MJ, Hall RT, Reddy NS, Kurth CG, Merritt TA. A controlled trial of human surfactant replacement therapy for severe respiratory distress syndrome in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1990;116:295-300.
 9) Merritt TA, Hallman M, Bloom BT, Berry C, Benirschke K, Sahn D, et al. Prophylactic treatment of very premature infants with human surfactant. *N Engl J Med* 1986;315: 785-90.
 10) Ten Center Study Group: Ten center trial of artificial surfactant (artificial lung expanding compound) in very premature babies. *BMJ* 1987;294:991-6.
 11) Soll RF, Hoekstra RE, Fangman JJ, Corbet AJ, Adams JM, James LS, et al. Multicenter trial of single-dose modified bovine surfactant extract(Survanta) for prevention of respiratory distress syndrome. *Ross Collaborative Surfactant Prevention Study Group. Pediatrics* 1990;85:1092-102.
 12) Auten RL, Notter RH, Kendig JW, Davis JM, Shapiro DL. Surfactant treatment of full-term newborns with respiratory failure. *Pediatrics* 1991;87:101-7.
 13) Khammash H, Perlman M, Wojtulewicz J, Dunn M. Surfactant therapy in full-term neonates with severe respiratory failure. *Pediatrics* 1993;92:135-9.
 14) Glick PL, Leach CL, Besner GE, Egan EA, Morin FC, Malanowska-Kantoch A, et al. Pathophysiology of congenital diaphragmatic hernia III: Exogenous surfactant therapy for the high-risk neonate with CDH. *J Pediatr Surg* 1992;27: 866-9.
 15) Lotze A, Whitsett JA, Kammerman LA, Ritter M, Taylor GA, Short BL. Surfactant protein A concentrations in tracheal aspirate fluid from infants requiring extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 1990;116:435-40.
 16) Bui KC, Walther FJ, David-Cu R, Garg M, Warburton D. Phospholipid and surfactant protein A concentrations in tracheal aspirates from infants requiring extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 1992;121:271-4.
 17) Lotze A, Knight GR, Martin GR, Bulas DI, Hull WM,

- O'Donnell RM, et al. Improved pulmonary outcome after exogenous surfactant therapy for respiratory failure in term infants requiring extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 1993;122:261-8.
- 18) Finer N. Surfactant use for neonatal lung injury: beyond respiratory distress syndrome. *Paediatr Respir Rev* 2004;5: S289-97.
 - 19) Sleight E, Coombs RC, Gibson AT, Primhak RA. Neonatal respiratory distress in near-term infants--consider surfactant protein B deficiency. *Acta Paediatr* 1997;86:428-30.
 - 20) Chen CT, Toung TJ, Rogers MC. Effect of intra-alveolar meconium on pulmonary surface tension properties. *Crit Care Med* 1985;13:233-6.
 - 21) Moses D, Holm BA, Spitalo P, Liu MY, Enhorning G. Inhibition of pulmonary surfactant function by meconium. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:477-81.
 - 22) Sun B, Curstedt T, Song GW, Robertson B. Surfactant improves lung function and morphology in newborn rabbits with meconium aspiration. *Biol Neonate* 1993;63:96-104.
 - 23) Sun B, Curstedt T, Robertson B. Surfactant inhibition in experimental meconium aspiration. *Acta Paediatr* 1993;82: 182-9.
 - 24) Bae CW, Takahashi A, Chida S, Sasaki M. Morphology and function of pulmonary surfactant inhibited by meconium. *Pediatr Res* 1998;44:187-91.
 - 25) Cleary GM, Antunes MJ, Ciesielka DA, Higgins ST, Spitzer AR, Chander A. Exudative lung injury is associated with decreased levels of surfactant proteins in a rat model of meconium aspiration. *Pediatrics* 1997;100:998-1003.
 - 26) Herting E, Rauprich P, Stichtenoth G, Walter G, Johansson J, Robertson B. Resistance of different surfactant preparations to inactivation by meconium. *Pediatr Res* 2001;50:44-9.
 - 27) Lam BC, Yeung CY, Fu KH, Wong KY, Chan FL, Tsoi NS. Surfactant tracheobronchial lavage for the management of a rabbit model of meconium aspiration syndrome. *Biol Neonate* 2000;78:129-38.
 - 28) Auten RL, Notter RH, Kendig JW, Davis JM, Shapiro DL. Surfactant treatment of full-term newborns with respiratory failure. *Pediatrics* 1991;87:101-7.
 - 29) Halliday HL, Speer CP, Robertson B. Treatment of severe meconium aspiration syndrome with porcine surfactant. Collaborative Surfactant Study Group. *Eur J Pediatr* 1996; 155:1047-51.
 - 30) Kim CS, Lee SL, Kwon TC. The effect of surfactant lavage and replacement therapy in the neonates with meconium aspiration pneumonia (MAP). *J Perinat Med* 2003;31:S173-4.
 - 31) Herting E, Sun B, Jarstrand C, Curstedt T, Robertson B. Surfactant improves lung function and mitigates bacterial growth in immature ventilated rabbits with experimentally induced neonatal group B streptococcal pneumonia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;76:F3-8.
 - 32) Herting E, Gan X, Rauprich P, Jarstrand C, Robertson B. Combined treatment with surfactant and specific immunoglobulin reduces bacterial proliferation in experimental neonatal group B streptococcal pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1862-7.
 - 33) Herting E, Gefeller O, Land M, Van Sonderen L, Harms K, Robertson B. Surfactant treatment of neonates with respiratory failure and group B streptococcal infection. Members of the Collaborative European Multicenter Study Group. *Pediatrics* 2000;106:957-64.
 - 34) Fetter WP, Baerts W, Bos AP, Van lingen RA. Surfactant replacement therapy in neonates with respiratory failure due to bacterial sepsis. *Acta Paediatr* 1995;84:14-6.
 - 35) Harms K, Herting E. Successful surfactant replacement therapy in two infants with ARDS due to chlamydial pneumonia. *Respiration* 1994;61:348-52.
 - 36) Berk C, Grundy M. High risk lecithin/sphingomyelin ratios associated with neonatal diaphragmatic hernia. Case reports. *Br J Obstet Gynecol* 1982;89:250-1.
 - 37) Bos AP, Tibboel D, Hazebroek FW, Molenaar JC, Lachmann B, Gommers D. Surfactant replacement therapy in high-risk congenital diaphragmatic hernia. *Lancet* 1991;338:1279.
 - 38) Lotze A, Knight GR, Anderson KD, Hull WM, Whitsett JA, O'Donnell RM, et al. Surfactant (beractant) therapy for infants with congenital diaphragmatic hernia on ECMO: evidence of persistent surfactant deficiency. *J Pediatr Surg* 1994;29:407-12.
 - 39) Somaschini M, Locatelli G, Salvoni L, Bellan C, Colombo A. Impact of new treatments for respiratory failure on outcome of infants with congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr* 1999;158:780-4.
 - 40) Dubois A, Storme L, Jaillard S, Truffert P, Riou Y, Rakza T, et al. Congenital hernia of the diaphragm. A retrospective study of 123 cases recorded in the Neonatal Medicine Department, URHC in Lille between 1985 and 1996. *Arch Pediatr* 2000;7:132-42.